TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL BOLII ALZHEIMER

D.F. Mureşanu, M.R. Buia, D. Pintea, A.D. Stan
Clinica de Neurologie „Ion Minea“ Cluj-Napoca

ABSTRACT

One century after the first patient was diagnosed with Alzheimer's disease this paper wants to make a very practical review of the knowledge accumulated in the last years of clinical and experimental research in this field. The main pathogenetical mechanisms are described as well as the main tratment strategies together with the therapeutic principles guiding to results. Advantages and disadvantages are carefully put in balance to make possible a quick and yet comprehensible and complete pass towards a better understanding of this extremely problematic form of dementia.

A trecut un secol de când Alois Alzheimer a diagnosticat prima persoană cu o boală ce continuă să ridice probleme serioase medicinei. Faptul că pacienta dr. Alzheimer a dezvoltat o formă combinată de boală Alzheimer şi Parkinson a constituit o predicţie a constatării ulterioare că boala Alzheimer face parte dintr-un spectru de boli neurodegenerative cu multe forme intermediare şi combinate. Statisticile actuale atribuie următoarele valori: boală Alzheimer 60%; boală Parkinson cu corpi Lewy 23%; demenţă vasculară 7%; demenţe de alte cauze 10%.

Morfopatologic frapează gradul important de atrofie cerebrală comparativ cu persoanele sănătoase.

Studii imunohistochimice şi ultrastructurale au indicat faptul că, în boala Alzheimer, un eveniment patogenetic precoce este reprezentat de pierderea sinaptică în hipocamp urmat de cortexul frontal, temporal, cingulat şi parietal. Această pierdere precoce a sinapselor după acest pattern anatomic a fost observată şi în cazul modelelor experimentale. Pierderea sinaptică duce la pierdere neuronală cu astrogliază şi microglioză reactive, apariţia plăcilor de amiloid şi a depozitelor neurofibrilare fiind un eveniment ulterior. Pierderea sinaptică se corelează cu nivelurile de Aβ42, dar nu şi cu plăcile de amiloid. De asemenea, pierderea sinaptică se corelează semnificativ cu deficitul cognitiv.

Principalele mecanisme implicate în patogeneza bolii sunt:

- deficitele de pliere ale proteinelor
- excitotoxicitatea
- inflamaţia
- procesele apoptotic-like

DEFICITELE DE PLIERE ALE PROTEINELOR

Plierea greşită a proteinelor este implicată în patogeneza multor tulburări neurologice: boala Alzheimer, encefalopatii spongiforme transmisibile, boala Creutzfeld-Jacob, sindromul Gertmann-Straussler-Sheinker, insomnia familială fatală, boala Parkinson, boala Huntigton, boli cu deficit de serpină, polineuropatia amiloidă, amiloidoza provocată de hemodializă. Toate aceste boli exprimă tablouri clinice diferite, dar au la bază acelaşi mecanism: structura proteică helicoidală α (neagregabilă, solubilă în detergenţi, sensibilă la proteoliză) este transformată în structură β (cu posibilitatea de a forma structuri fibrilare, parţial rezistente la proteoliză, insolubile în detergenţi non-denaturanţi) şi în final în agregate care se acumulează în diverse zone celulare şi diverse ţesuturi.

Consecinţa este moartea apoptotic-like a celulei, astfel încât destinul celulei depinde de eficacitatea mecanismelor celulare de corectare a defectelor de pliere şi degradarea proteinelor greşit pliate:

- sistemul ubiquitin-proteazomic (cu proteinele de şoc termic şi chaperoni)
- sistemul reticulului endoplasmatic (cu chaperoni din Grps – Group Of Molecular Chaperones)

Acumularea timpurie de mici agregate intracelulare de Aβ sunt, mai degrabă decât plăcile de amiloid, cauza pierderii sinaptice. Monomerii implicaţi în plasticitatea sinaptică pot fi uşor transformaţi în oligomeri de către mutaţii, ioni, toxine sau a-sinucelină cu fosfoserină 129 ducând la leziuni sinaptice. Oligoerii trec printr-un proces de formare a polimerilor ce vor fi incluşi în plăci.

Tabelul 1
Principalele strategii terapeutice în demenţe

SIMPTOMATIC	MODIFICATOR AL CURSULUI BOLII	PREVENTIV
Inhibitori de acetilcolinesterază	Antioxidanţi (Vitamina E, Gingko Biloba)	Antiinflamatoare
		Antihipertensive
Antiglutamatergice (antagonişti NMDA)	Neurotrofine şi terapie genică cu NGF (inhibarea fosforilării APP şi tau prin controlul glicogen sintetaz kinazei 3β şi CDK5/25)	Antihiperlipemice (statine)
	Intervenţii în procesarea β-amiloidului (Aβ-imunizare activă*, pasivă**, inhibitori de λ and β secretază	Terapie estrogenică

*** TRIAL SUSPENDAT, NOI OPţIUNI DE IMUNIZARE CU ANTICORPI şI IMUNIZARE CU B-AMILOID NONTOXIC/NONFIBRILAR SUNT ÎN CURS DE DEZVOLTARE**

**** TESTAT PE MODEL EXPERIMENTAL ANIMAL, IMUNIZARE SUBCRONICĂ PASIVĂ UTILIZÂND ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-AB**

La ora actuală boala Alzheimer este caracterizată de pierderea sinaptică şi neuronală, iar marca patologică este reprezentată de:

- plăcile de amiloid
- depozitele neurofibrilare
- corpii Lewy (22% în formele familiale)
- reactivitatea sistemului nervos: activarea microgliei, expresia citokinelor

Patogeneza bolii Alzheimer este complexă. Factorii genetici, radicalii liberi, neurotoxinele, suportul neurotrofic, toate pot contribui la declanşarea cascadei patogenetice ce duce la insuficienţa neurotransmiţătorilor şi la formarea de plăci amiloide şi depozite neurofibrilare. Aceste două efecte sunt ţinta terapiei.

Principala caracteristică clinică a bolii Alzheimer este retrogeneza: un proces prin care mecanismele degenerative inversează ordinea achiziţiilor cognitive din timpul dezvoltării neuropsihice normale a individului.

Strategiile terapeutice prezente şi viitoare

Strategiile terapeutice au evoluat odată cu elucidarea elementelor de etiopatogeneză a bolii şi a substratelor neurobiologice (figura 1).

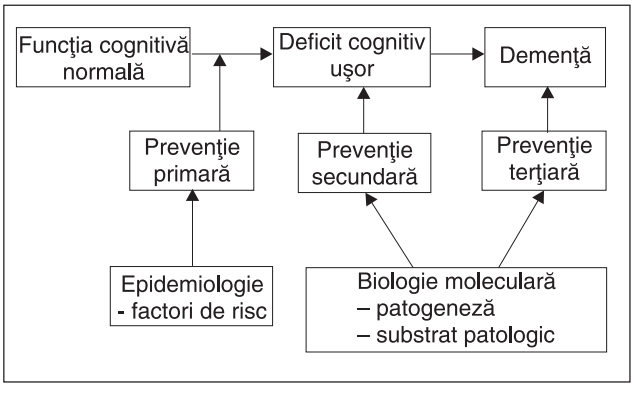

Figura 1
Strategii intervenţionale în demenţe

În timp ce terapia simptomatică încearcă să înlocuiască neurotransmiţătorii deficitari, noi medicamente sunt dezvoltate pentru a opri depunerea de amiloid β42.

ANALIZA STRATEGIILOR TERAPEUTICE

Strategiile terapeutice se clasifică în funcţie de modul de acţiune şi de eficacitate în:

- simptomatice (îmbunătăţirea funcţiei cerebrale fără modificarea progresiei bolii);
- modificatoare ale cursului bolii (intervenţie în evenimentele patogenetice);
- preventive (vizând apariţia bolii).

Tratamentul simptomatic

Tratamentele actuale sunt în principal simptomatice, bazate pe substituţia deficitului de neurotransmiţător (acetilcolina). Eficacitatea inhibitorilor de acetilcolinesterază a fost evaluată prin trei simptome cheie din boala Alzeimer: capacitatea cognitivă, comportamentul şi scala daily living activities, fiind raportate îmbunătăţiri simptomatice de scurtă durată de până la 1 an (1).

Până acum există cinci medicamente aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul bolii Alzheimer probabile clinic, dar numai patru din ele sunt utilizate cu regularitate.

INHIBITORII DE ACETILCOLINESTERAZĂ

Acetilcolina este implicată în multiple aspecte ale cogniţiei, incluzând memoria şi atenţia.

Primul compus aprobat a fost **tacrine** (Cognex) şi fost utilizat ca tratament de primă alegere (având însă toxicitate hepatică şi dezavantajul de a fi administrat de 4x/zi).

Donepezil (Aricept) a fost următorul inhibitor de acetilcolinesterază aprobat de FDA şi a devenit

Tabelul 2
Tratamentul simptomatic al bolii Alzheimer

Medicament	Mecanism	Doză Iniţială	De întreţinere	Interval de administrare	Efecte adverse
Donepezil (Aricept)	Inhibitor de acetilcolinesterază	5 mg 1x/zi	10 mg 1x/zi	4-6 săptămâni	greţuri, vărsături, diaree, crampe musculare, anorexie
Rivastigmină (Exelon)	Inhibitor de acetilcolinesterază	1.5 mg 2x/zi	6 mg 2x/zi	2-4 săptămâni	greţuri, vărsături, diaree, pierdere ponderală, ameţeli
Galantamină (Razadyne)	Inhibitor de acetilcolinesterază	4 mg 2x/zi	12 mg 2x/zi	4 săptămâni	greţuri, vărsături, diaree, anorexie, ameţeli
Memantina (Namenda)	Antagonist NMDA	5 mg 1x/zi	10 mg 2x/zi	4 săptămâni	agitaţie, incontinenţă, confuzie

accesibil la mijlocul anilor 1990. Este un medicament ce poate fi administrat în doză unică zilnic şi nu necesită monitorizare de laborator.

Au fost desfăşurate mai multe studii asupra eficacităţii donepezilului şi cele mai multe arată o îmbunătăţire modestă a funcţiei cognitive măsurată pe scale cum ar fi Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognitive Subscale (ADAS-Cog) şi Clinician's Interview-Based Impression of Change (CIBIC Plus).

Medicamentul a fost aprobat pentru tratamentul bolii Alzheimer uşoare şi moderate, iar durata răspunsului la tratament a fost documentată până la 52 de săptămâni. Este incert dacă beneficiul persistă mai mult, dar studiile iniţiale de 24 de săptămâni au fost extinse la 52 de săptămâni.

Studiile au indicat faptul că, dacă administrarea de donepezil este întreruptă, performanţa subiectului revine la stadiul dinaintea începerii tratamentului. Aceasta indică un efect simptomatic al donepezilului asupra bolii, procesele patofiziologice nefiind afectate (2).

Un alt inhibitor de acetilcolinesterază, **rivastigmina** (Exelon), a fost aprobat de către FDA. Rivastigmina este un inhibitor pseudo-ireversibil de acetilcolinesterază şi butirilcolinesterază, disociind lent de enzime. Efectul rivastigminei asupra ADAS-Cog şi CIBIC Plus este aproximativ acelaşi ca şi al donepezilului (2).

Al patrulea inhibitor de acetilcolinesterază, **galantamina** (Reminyl, Razadyne) este un inhibitor reversibil având şi o anumită activitate pe receptorii nicotinici. Dimensiunea efectului galantaminei asupra ADAS-Cog şi CIBIC Plus este similar cu al donepezilului şi rivastigminei. Într-un singur studiu, galantamina a avut efect statistic semnificativ asupra parametrilor activities of daily living şi comportamentului (2).

ANTAGONIŞTII NMDA

Memantina (Namenda) a fost recent aprobat de FDA pentru tratamentul bolii Alzheimer moderate şi severe. Acest medicament poate fi utilizat în adiţie la inhibitorii de colinesterază, dar nu are efect asupra proceselor fizipatologice de la baza bolii.

Aceste două clase de medicamente par a fi la fel de eficiente în ceea ce priveşte efectele asupra cogniţiei şi comportamentului şi au un profil similar al efectelor adverse. Costul zilnic al medicaţiei este aproximativ echivalent. Efectele asupra funcţiei cognitive sunt modeste. Oricum ele constituie modul recomandat de tratament pentru boala Alzheimer uşoară şi moderată.

Calitatea vieţii pacienţilor şi aparţinătorilor pare a fi însă semnificativ influenţată (2).

TRATAMENTUL MODIFICATOR AL CURSULUI BOLII

Vitamina E – Cercetări considerabile au indicat că leziunile oxidative sunt prezente în creierul pacienţilor cu boală Alzheimer. În consecinţă, utilizarea antioxidanţilor în tratamentul bolii Alzheimer a câştigat în popularitate. Există date epidemiologice sugerând că antioxidanţii ar putea fi asociaţi cu o incidenţă mai scăzută a bolii Alzheimer.

Un trial clinic de mare anvergură a fost condus pe pacienţi cu boală Alzheimer moderată, acest studiu arătând că vitamina E şi selegilina au fost eficiente în întârzierea progresiei bolii Alzheimer moderate. Acest unic studiu pozitiv cu vitamina E trebuie intrepretat în contextul unei metaanalize recente a vitaminei E, indicând că dozele zilnice de 400 UI sau mai mult conduc la un risc crescut de deces de cauză cardiovasculară. Probabil că rezultatele negative pe sistemul cardovascular se datorează faptului că preparatele farmaceutice conţin o singură izoformă a vitaminei E din cele 8 existente în natură (3).

TRATAMENTE VIZÂND β-AMILOIDUL

Există mai multe posibilităţi de a interfera cu producţia şi clearance-ul β-amiloidului:

- blocarea activităţii β şi λ secretazelor
- terapia de imunizare
- terapia neuroprotectoare cu factori neurotrofici împotriva fosforilării proteinei precursoare a amiloidului şi hiperfosforilării proteinei tau

INHIBITORII β şI λ SECRETAZELOR

Mai mulţi inhibitori de λ secretază au fost identificaţi şi pot fi utilizaţi în studii clinice. Oricum, consecinţele toxice survin deoarece λ secretaza este esenţială pentru transducţia semnalului Notch pentru procesarea factorului de creştere epidermal (ErbB4) şi a multor altor substrate.

Eli Lilly and Co. au dezvoltat un inhibitor funcţional de λ secetază - LY450139. Rezultatele unui studiu multicentric, dublu-orb, placebo-controlat de 12 săptămâni cu această moleculă (30 mg în doză unică zilnică) administrată ca terapie adiţională la inhibitorul de acetilcolinesterază standard al pacientului a produs, la un grup limitat de pacienţi, modificări măsurabile ale β-amiloidului în plasmă şi lichid cefalo-rahidian, dar nu a produs nici o modificare a scorului ADAS-Cog. (4)

TERAPIA DE IMUNIZARE

În 1999 Schenk et al. (5) au imunizat împotriva β-amiloidului un şoarece transgenic care supraexprima o formă mutantă de proteină precursoare a amiloidului, prezentând multe din caracteristicile patologice ale bolii Alzheimer. S-a demonstrat reducerea semnificativă a formării plăcilor de β-amiloid în viaţa adultă dacă imunizarea a avut loc la naştere. Şoarecii imunizaţi în decursul vieţii au prezentat o reducere a progresiei bolii sugerând regresia patologiei de la bază.

Un trial clinic randomizat a fost iniţiat într-un studiu de fază II multicentric internaţional asupra imunoterapiei active cu vaccin împotriva β-amiloidului-42 (AN1792) plus adjuvant (QS-21) în 2001. Studiul a fost oprit în primele luni ale anului 2002 după ce a fost descoperită o meningoencefalită subacută la aproximativ 5% dintre subiecţii imunizaţi. În timp ce imunizarea activă a fost întreruptă, subiecţii au fost urmăriţi clinic şi s-a sugerat că dezvoltarea unui nivel suficient de anticorpi ar putea încetini progresia bolii. În plus au fost efectuate câteva autopsii asupra unor pacienţi din studiu, sugerând clearance-ul anumitor plăci amiloide. De asemenea, s-a constatat că subiecţii cu niveluri mai ridicate de anticorpi au prezentat reduceri mai importante ale volumului cerebral pe imaginile de rezonanţă magnetică, indicând faptul că unele tipuri de procese de clearance al amiloidului au afectat volumul cerebral.

TERAPIA DE NEUROPROTECŢIE CU FACTORI NEUROTROFICI

Factorii neurotrofici constituie o familie ce cuprinde numeroase molecule având diverse structuri. Clasificarea lor se face în funcţie de structură şi efecte:

Familia Neurotrofinelor
- Nerve growth factor
- Brain-derived neurotrophic factor
- Neurotrofine: NT-3, NT-4/5, NT-6
- Cytokine neuropoietice (neurokines)
- Familia Ciliary neurotrophic factor
- Leukemia inhibitory factor şi cholinergic differentiation factor
- Cardiotrofina-1
- Oncostatina M
- Growth promoter activity factor
- Tumor necrosis factor

Liganzi pentru familia de receptori ai epidermal growth factor (p185erbB2, p160erbB3, p180erbB4)

Neureguline
- Noul factor de diferenţiere a heregulinei
- Acetylcholine receptor-inducing activity
- Glial growth factors

Fibroblast growth factors

Transforming growth factors: (transforming growth factor-beta)
- Glial cell line-derived neurotrophic factor
- Neurturin (omolog al glial cell line-derived neurotrophic factor)
- Persephin (identic cu glial cell line-derived neurotrophic factor şi neurturin)
- Osteogenic Protein-1
- Bone morphogenetic proteins şi growth differentiation factors

Insulin-like growth factors

Platelet-derived growth factor

Hepatocyte growth factor

Neurotransmiţători şi neuromodulatori

Serine protease inhibitors: protease nexin-1

Familia hedgehog de proteine inductoare

Proteine implicate în sinaptogeneză: agrin, laminin 2, and ARIA (ACh-inducing activity)

Neuroimmunophilins

Pigment epithelium-derived factor

Activity-dependent neurotrophic factor

Angiogenesis growth factor

Gangliozide

EFECTELE NEUROTROFICE ŞI NEUROPROTECTOARE ALE CEREBROLYSIN

În practica clinică, singurul produs conţinând un amestec de fragmente active de diferiţi factori neurotrofici (peptide cu greutate moleculară mică) este Cerebrolysin. Trialuri clinice recente au arătat că Cerebrolysin îmbunătăţeşte statistic semnificativ simptomatologia la pacienţii cu boală Alzheimer uşoară şi moderată (6,7,8,9).

Cercetarea experimentală susţine puternic efectele neuroprotectoare şi neurotrofice ale Cerebrolysin pe modele experimentale de boală Alzheimer (10,11,12,13). Efectele neuroprotectoare ale Cerebrolysin se datorează reducerii producţiei de Aβ42. Această reducere este controlată prin scăderea transportului APP la nivelul sinapsei. Se ştie că doar APP fosforilat poate fi transportat în interiorul celulei. Astfel Cerebrolysin reduce fosforilarea APP prin scăderea activităţii CDK5 şi a GSK3b. Acest mecanism a fost elucidat prin studiile efectuate de către Masliah et al. (San Diego University) (12).

NERVE GROWTH FACTOR (NGF)

Dr. Tuszynski şi Dr. Irvine au prezentat rezultatele primilor pacienţi trataţi cu NGF prin instilare printr-o gaură de trepan cu implantarea NGF ca şi terapie genică ex-vivo direct în creierul pacientului – în nucleul lui Meynert. Investigatorii au utilizat fibroblaşti primari de la pacienţi cu boală Alzheimer în stadiu timpuriu şi au modificat genetic aceste celule să producă şi să secrete NGF pentru a încerca să amelioreze pierderea de celule colinergice. Tomografia cu emisie de pozitroni a evidenţiat un metabolism crescut al glucozei comparativ cu nivelul de bază, indicând un efect colinergic al NGF. Testele cognitive la 6 şi 18 luni au arătat un declin mai redus decât cel aşteptat, însă nici o îmbunătăţire cognitivă statistic semnificativă.

TERAPIA PROFILACTICĂ

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Studii epidemiologice au indicat că utilizarea antiinflamatoarelor nonsteroidiene ar putea proteja împotriva dezvoltării bolii Alzheimer.

Cu toate acestea nici unul din trialurile clinice randomizate nu a fost capabil să coroboreze aceste rezultate. În plus, s-a pus problema siguranţei inhibitorilor de ciclooxigenază 2 şi a altor AINS. Această categorie de medicamente nu este la ora actuală recomandată nici pentru tratamentul nici pentru profilaxia bolii Alzheimer în dezvoltare.

Au existat speculaţii conform cărora AINS ar avea proprietăţi specifice de scădere a β-amiloidului şi astfel ar putea fi utile în tratamentul bolii Alzheimer printr-un mecanism alternativ.

Tratamentul cu estrogeni

Au existat anumite evidenţe epidemiologice indicând că femeile post-menopauză care urmează tratament de substituţie cu estrogeni ar putea fi protejate de dezvoltarea unei maladii Alzheimer. Este posibil ca estrogenii să aibă un rol neuroprotector în amânarea debutului bolii, dar datele privind utilizarea estrogenilor ca şi tratament pentru boala Alzheimer nu sunt pozitive.

Un trial clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat în boala Alzheimer uşoară şi moderată a eşuat în a demonstra beneficiile terapiei de substituţie cu estrogeni pe parcursul a 12 luni. Nu au existat modificări ale rezultatelor în acest studiu şi s-a pus problema trombozei venoase profunde ca şi efect advers posibil.

Un trial clinic adiţional mai mic, de 6 săptămâni, a eşuat de asemenea în a demonstra beneficiile prin găsirea vreunui efect benefic pentru tratamentul bolii Alzheimer cu estrogeni. În prezent nu există date care să sugereze că estrogenii sunt utili în tratamentul bolii Alzheimer şi nu sunt recomandaţi la ora actuală pentru acest scop. Există studii longitudinale în desfăşurare privind un posibil efect profilactic al estrogenilor în reducerea riscului de dezvoltare a demenţei, dar aceste date urmează să fie disponibile (14,15).

Terapia de scădere a colesterolului

Două studii clinice retrospective au indicat că există o scădere în prevalenţa bolii Alzheimer asociată utilizării de statine în scopul reducerii hipercolesterolemiei.

Wolozin et al. au comparat prevalenţa bolii Alzheimer probabile la un grup de pacienţi ce au primit statine cu pacienţi ce primeau medicaţie pentru tratamentul hipertensiunii sau al bolilor cardiovasculare. Au descoperit faptul că probabilitatea de a dezvolta boală Alzheimer a fost cu 60-73% mai redusă la grupul tratat cu statine.

Jick et al. au arătat într-o analiză caz-control că riscul demenţei era cu 70% mai mic la pacienţii ce utilizau statine comparativ cu pacienţii cu hiperlipemie netratată sau pacienţi ce primeau alte medicamente hipolipemiante (fibraţi, colestiramină, acid nicotinic).

Studii pe animale au relevat o asociere a producţiei de β-amiloid şi a celei de colesterol. Depleţia

colesterolului pare să inhibe căile amiloidogenice (β şi λ secretazele) stimulând în schimb calea non-amiloidogenică (α secretaza).

Un alt studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, a investigat posibilitatea ca statinele să modifice metaboliţii colesterolului şi să reducă nivelurile de A β în lichidul cefalorahidian a 44 de pacienţi cu boală Alzheimer (până la 80 mg de simvastatin zilnic sau placebo timp de 26 de săptămâni). Simvastatina a scăzut semnificativ nivelurile de A β42 în lichidul cefalorahidian al pacienţilor cu boală Alzheimer uşoară, reducerea Aβ42 fiind corelată cu reducerea 24S-hidroxicolesterolului.

Masse et al. a publicat un studiu demonstrând că tratamentul cu agenţi hipolipemianţi este asociat cu o progresie mai lentă a declinului cognitiv la pacienţii cu boală Alzheimer trataţi astfel. Populaţia de studiu a cuprins 342 de pacienţi cu boală Alzheimer; 129 trataţi cu agenţi hipolipemianţi; 105 cu hiperlipemie netratată şi 108 cu profile lipidice normale.

Pe parcursul unei perioade de observaţie, ratele anuale de reducere (înrăutăţire) ale Mini Mental State Examination au fost de 1.5 puncte pentru pacienţii trataţi cu agenţi hipolipemianţi, 2.4 puncte pentru pacienţii cu hiperlipemie şi 2.6 puncte pentru pacienţii cu profil lipidic normal.

Aceste diferenţe semnificative statistic sugerează că pacienţii cu tratament hipolipemiant au beneficiat de un efect pozitiv de încetinire a declinului funcţiei cognitive prin mijloace terapeutice independente de acţiunea hipolipemiantă. De asemenea este sugerat că lipidemia nu afectează evoluţia bolii Alzheimer atâta vreme cât nu există o componentă vasculară activă separat (16, 17).

Simptomele noncognitive

Relativ puţine date există despre acest subiect, dar situaţia este pe cale să se schimbe. Simptome noncognitive cum ar fi anxietatea, depresia şi psihoza pot atârna greu pe umerii pacienţilor şi aparţinătorilor.

US Department of Health a încercat realizarea unei metaanalize care să stabilească relaţia între diversele terapii şi întârzierea debutului sau/şi încetinirea progresiei bolii Alzheimer. Agenţii terapeutici au fost clasificaţi în trei categorii:

- agenţi modificatori ai neurotransmisiei colinergice cum ar fi inhibitorii de acetilcolinesterază;
- agenţi modificatori ai neurotransmiţătorilor noncolinergici/neuropeptidelor;
- alţi agenţi farmacologici – au fost evaluaţi în trialuri clinice şi pot fi prescrişi pentru utilizarea clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. **Winblad B** – Maintaining functional and behavioral abilities in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Ass Disorders,* vol 15, suppl 1: 34-40, 2001
2. **Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D, Gauld M, Levine M, Unsal A** – Pharmacological Treatment of Dementia, AHRQ Publication No. 04-E018-2 April 2004
3. **Sano M, Salloway S** – Moving from treatment to prevention in Alzheimer's disease with vitamin E and estrogen. *Psychiatric Times* 1999;
4. **Siemers E, Quinn J, Kaye J, et al** – Effect of LY450139, a functional gamma-secretase inhibitor, on plasma and cerebrospinal fluid concentrations A-beta and cognitive functioning in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurology.* 2004;62(suppl5):A174. Abstract S17.001.
5. **Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al** – Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-177
6. **Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J, Ritter R, Schmidt R, Taneri Z, Winterer W, Koper D, Kasper S, Rainer M and Moessler H (2001)** – A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 16:253-63.
7. **Ruether E, Alvarez XA, Rainer M and Moessler H (2002)** – Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebocontrolled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *J Neural Transm Suppl.* 265-75.
8. **Panisset M, Gauthier S, Moessler H and Windisch M (2002)** – Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm.* 109:1089-104.
9. **Bae CY, Cho CY, Cho K, Hoon Oh B, Choi KG, Lee HS, Jung SP, KimDH, Lee S, Choi GD, Cho H and Lee H (2000)** – A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 48:1566-71.
10. **Windisch M (2000)** – Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl.* 59:301-13.
11. **Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ and Hashimoto S (2000)** – Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J Neural Transm.* 107:1253-62.
12. **Masliah E, Armasolo F, Veinbergs I, Mallory M and Samuel W (1999)** – Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 62:239-45.
13. **Francis-Turner L and Valouskova V (1996)** – Nerve growth factor and nootropic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci Lett.* 202:193-6.
14. **Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al** – Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: A randomized controlled trial: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000; 283:1007-1015
15. **Paganini-Hill A, Henderson VW** – Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996;156:2213-2217
16. **Fassbender K, Simons M, Bcrgmann C,Stroick M, Lutjohann D, Keller P,Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T** – Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5856-5861.
17. **Masse I, Bordet R, Deplanque D, Al Khedr A, Richard F, Libersa C, Pasquier F** – Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76:1624-1629